Aus dem Hygienischen Institut der Universität Tübingen.
Vorstand: Prof. Dr. K. Wolf.

Vergleich zwischen der Müller-Ballungsreaktion I und II mit der Wassermann- und Sachs-Georgi-Reaktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe einer Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Vorgelegt von

Fritz Bühler
aus Calw

1931

Gatzer & Hahn, Graphische Werkstätten, Schramberg (Württemberg)

Dekan: Prof. Dr. Kohlrausch.
Berichterstatter: Prof. Dr. K. Wolf.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548004_0076

Jahrelang hat die Wassermann-Reaktion das Feld vollständig beherrscht. Das theoretische Interesse, für die Serumveränderungen, die man durch die Wa.R. nachweist, auch andere Indikatoren zu haben, als das bei der Wa.R. gebrauchte hämolytische System, mag zunächst der Grund gewesen sein, daß nach anderen Reaktionen für die Serodiagnose der Lues geforscht wurde. Aber schließlich waren es zwei Gesichtspunkte, die nach dem Ersatz der Wa.R. durch andere Methoden hindrängte. Einmal die Unsicherheit, die, wie sich immer mehr herausstellte, auch bei der besten Technik ein so kompliziertes System mit sich brachte, und zum andern das Bestreben, irgend etwas zu schaffen, was auch den Praktiker in den Stand setzte, selbst die Blutuntersuchung auszuführen. Daß man noch weit davon entfernt ist, dem praktischen Arzt die Blutuntersuchung durch eine weitgehend vereinfachte Methode der Untersuchung überlassen zu können, beweisen die immerhin noch sehr umständlichen Untersuchungsmethoden aller der nach der Wa.R. bekannt gewordenen Reaktionen.

Abgesehen von den zahlreichen Modifikationen der Originalmethode (Wa.R.) gliedern sich die Versuche, die Komplementreaktion durch andere und womöglich einfachere Verfahren zu ersetzen, in vier größere Gruppen.

Die erste Gruppe versucht mit Hilfe reiner Lipoide und Seifen, deren Bedeutung für die Serodiagnose erkannt wurde, Komplementbindungs- und Fällungsreaktionen zu erzielen. (Versuche von Sachs-Altmann mit Cholestearin).

Die zweite Versuchsreihe erstreckt sich auf die eventuelle praktische Brauchbarkeit von Globulinfällungen (Versuche von Bruck mit Salpetersäure, Alkohol und Milchsäurefällungen).

Die dritte Gruppe beschäftigt sich damit, die Komplementbindungsreaktion durch andersartige chemische und biologische Methoden zu ersetzen (Versuche mit Jodöl).

Die vierte Reihe von Arbeiten schließlich versucht mit Hilfe der bei der Komplementbindungsmethode üblichen Organextrakte anstelle des Phänomens der Komplementbildung die Erscheinung der Ausflockung diagnostisch zu verwerten (Methoden von Meinicke, Sachs-Georgi, Hecht und Bruck, denen als wertvolle Ergänzung und Kontrolle der Komplementbindungsmethode große praktische Bedeutung beigemessen werden muß).

Zu diesen und noch anderen ähnlichen Reaktionen gesellte sich eine neue in ihrem Erscheinungsbild andersartige Reaktion hinzu: die Müller'sche Ballungsreaktion.

Auf dem deutschen Dermatologenkongreß in Dresden 1925 machte Prof. R. Müller-Wien von einer neuen Seroreaktion bei Syphilis Mitteilung. Er bezeichnet sie selbst als „Ballungsreaktion", da im Gegensatz zu den Trübungen oder Flocken, wie man sie bei den übrigen Flockungsreaktionen findet, bei der von ihm angegebenen Reaktion ein freischwebender Komplex in Form einer Ballung sich einstellt.

Bei der Müller'schen Ballungsreaktion (M.B.R.) wird ein Herzextrakt aus besonders geeigneten Rinderherzen als Lipoidantigen benutzt, dem ein Zusatz von Cholesterin beigegeben ist. Das Besondere der Methodik ist jedoch die Einengung des primären alkoholischen Auszuges und die vielstündige Reifung des nach bestimmter Vorschrift mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Rohextraktes.

Die Art und Weise, wie das Ballungsantigen zubereitet wird, wird von Müller selbst beschrieben (Zbl. f. Bakt. Beih. z. Bd. 104), auch in der Arbeit von Ilse Franz (D.M.W. 1927 Nr. 25) sind genaue Angaben zu finden. Da das bereits eingeengte Extrakt von einer Zentralstelle (Firma Schering-Kahlbaum A.G. Berlin unter Aufsicht von Prof. R. Müller) mit genauer Beschreibung zu bekommen ist, verweise ich auf die oben angegebene Literatur.

Aus den Versuchen von R. Müller erfahren wir, daß die Ballungsreaktion besonders in Fällen von Lues latens und in Fällen von Lues recens am Ende der Kur durchschnittlich 16% mehr positive Resultate erzielte, als durchschnittlich mit anderen Untersuchungsmethoden zu erreichen war. Einen ähnlichen Vorsprung fand er in Fällen von Tabes und syphilitischen Herzerkrankungen.

Eine Reihe von Arbeiten aus serologischen Untersuchungsinstituten und aus Kliniken beschäftigte sich mit der neuen Reaktion. Die Erfahrungen, die dabei gesammelt wurden, sind in den Nachprüfungen von Ilse Franz, Mayser, Reichel aus serologischen Instituten, v. Abadjieff aus dem Robert Koch-Institut, von Funk, Tataru und Conradi, Pöhlmann und neuerdings von Mohrmann und Hajos für die M.B.R. II aus Kliniken mit serologischen Untersuchungsstellen niedergelegt.

Die Ansichten über die Brauchbarkeit der M.B.R. neben Wa.R., S.G.R. und den übrigen in den verschiedensten Instituten geübten serologischen Reaktionen zur Syphilisdiagnose gehen in den einzelnen Arbeiten z. T. auseinander. Ilse Franz, Reichel, Funk u. a. bestätigen in ihren Nachprüfungen an einem großen Material die gute Verwendbarkeit der M.B.R. und weisen besonders auf die große Empfindlichkeit und Reaktionsbreite hin, die die M.B.R. besitze. So fand z. B. Reichel bei 2435 untersuchten Seren, bei denen von den einsendenden Aerzten die Diagnose Lues gestellt war — es handelte sich in der Aufstellung um Fälle von frischer nud alter Lues —, daß die M.B.R. in 15,8% mehr positiv als die Wa.R. und in 16.5% mehr positiv als die S.G.R. war.

Zu gegenteiliger Ansicht kommen Abadjieff und Mayser. In der Arbeit von Mayser finden wir unter 635 Proben 128 in allen drei Reaktionen übereinstimmend positiv und 338 übereinstimmend negativ. Die restlichen 169 Seren zeigen einen verschiedenen Ausfall der drei Reaktionen in der Art, daß die M.B.R. in 31 Fällen, die Wa.R. aber nur in 3 Fällen ohne Lues positiv, und weiterhin die M.B.R. 39mal, die Wa.R. 27mal bei Fällen von sicherer Lues negativ war. S.G.R. war 10mal bei Fällen ohne Lues positiv und 24mal bei Fällen mit sicherer Lues negativ. Mayser kommt zu dem Ergebnis, daß die M.B.R. bei einer Prüfung von 635 Seren weniger gut als die Wa.R. und S.G.R. sei, und zwar sowohl in der Zahl der unspezifischen als auch in der Zahl der nicht genügend empfindlich ausgefallenen Reaktionen. Außerdem glaubt er, daß die Technik der Bereitung des Antigens und die Ausführung der Reaktion gegenüber den andern Methoden wesentlich zeitraubender und umständlicher sei.

Reichel, Funk, Ilse Franz, Pöhlmann u. a. empfehlen die M.B.R. als wertvolle Ergänzung für die anderen Reaktionen beim serologischen Luesnachweis. Gegenüber Mayser, der die Umständlichkeit der Technik der Reaktion tadelt und die M.B.R. praktisch nicht empfiehlt, finden andere Nachprüfer die Technik der M.B.R. wohl für subtil, aber keineswegs zu schwierig. Ilse Franz meint, eine größere Zeitspanne die bis zur Ablesbarkeit der Resultate nötig sei, sei wohl der geringste Nachteil, wenn eine Reaktion mehr leiste.

Da sich die M.B.R. in nur wenigen Laboratorien als Untersuchungsmethode einbürgerte, mußte die Ursache wohl in technischen, vor allem zeitlichen Schwierigkeiten liegen. Es gelang

Müller, die Methode weitgehend zu vereinfachen. In der D.M.W. 1929 Nr. 39 S. 1624 brachte er seine M.B.R. II als vereinfachte Reaktion heraus.

Ehe die vereinfachte Methodik bekannt wurde, hatte ich am Hygienischen Institut Versuche mit der M.B.R. I unternommen. 395 Seren wurden von mir nach der M.B.R. I untersucht. Als dann die vereinfachte Reaktion — M.B.R. II — von Müller veröffentlicht wurde, und für die Ausführung der M.B.R. I kein Ballungsreagens mehr zu bekommen war, setzte ich die Versuche mit dieser vereinfachten Methode fort und prüfte mit 716 Seren die Brauchbarkeit der M.B.R. II. Zur Kontrolle stand mir die Wa.R. und S.G.R. zur Verfügung, die am Hygienischen Institut zum serologischen Luesnachweis ausgeführt werden.

Bei den untersuchten Seren handelt es sich um solche aus Kliniken und um solche, die von praktischen Aerzten und aus Krankenhäusern in Württemberg dem Hygienischen Institut zur Untersuchung übersandt wurden. Daher ist in meinen Aufstellungen der Prozentsatz Gesunder besonders groß. In den meisten Fällen war den eingesandten Seren eine kurze Diagnose oder ein sonstiger Hinweis beigelegt; wo ein solcher fehlte, habe ich nachträglich schriftlich bei den Aerzten um den Befund bei ihren Patienten gebeten, zum Teil auch die Krankengeschichten in unklaren Fällen eingesehen.

Ich habe bei meinen Versuchen mit der M.B.R. I gefunden, daß sie in der Technik anfangs wohl etwas umständlich erscheint, nach dem Vertrautwerden mit der Technik der Darstellung des Antigens und der Ausführung der Reaktion aber keine wesentlichen Schwierigkeiten mehr bietet. Es ist allerdings nachdrücklichst darauf hinzuweisen, daß genaue und peinlichste Einhaltung der Vorschriften für die Ausführung der Reaktion allein ein gutes und erfreuliches Ergebnis sichert.

I.

Technik und Ausführung der Müller'schen Ballungsreaktion (M.B.R. I).

Zur Bereitung des „Ballungsantigens" wurde das von den Schering-Kahlbaum-Werken unter Aufsicht von Prof. R. Müller hergestellte „Ballungsreagens" benutzt.

Das Fläschchen wird vor Entnahme des Reagens kräftig geschüttelt. Man füllt die nötige Menge — auf 50 Seren 8 ccm

— in eine Eprouvette, verkorkt diese und erwärmt das Reagens ½ Stunde bei 56° Wasserbad. Durch die Erwärmung werden ausgeflockte Lipoidteilchen gelöst. Hierauf erfolgt eine zweizeitige Mischung mit genau 0,9%iger Kochsalzlösung (Natr. chlor. kristall. Kahlbaum).

Nachdem man in ein Becherglas I von ungefähr 45 mm Durchmesser 5 ccm, in ein zweites, II, 50 ccm Kochsalzlösung gegeben hat, wobei die Salzlösung in beiden Bechergläsern bis auf ½° genau 17° betragen muß, wird die zweizeitige Mischung vorgenommen. Dieselbe erfolgt in der Weise, daß das Reagens aus dem Wasserbad genommen und sturzartig in das Becherglas I gegossen wird, die Eprouvette wird weggelegt und sofort der Inhalt des Becherglases II der ersten Mischung zugegossen. Auf diese Weise wird eine Reifungszeit von 1½ Sekunden erzielt, die für die Dispersion des kolloidalen Antigens optimal ist (beim sturzartigen Einleeren des Reagens aus der Eprouvette bleiben einige Tropfen in derselben zurück, die nicht nachgegossen werden sollen, da sonst die Reifungszeit von 1½ Sek. nicht eingehalten wird). Die Mischung wird in frische Eprouvetten abgefüllt, die Eprouvetten werden mit Gummipfropfen gut verschlossen und in einem Thermostaten (nicht Wasserbad) bei genau 56° einem 18—24-stündigen Reifungsprozeß ausgesetzt.

Das Antigen ist sofort nach der Entnahme aus dem Brutschrank von 56° gebrauchsfertig, im allgemeinen empfiehlt es sich jedoch, daß das Antigen 10 bis 20 Minuten bei Zimmertemperatur (16—22°) verbleibt.

Die Ausführung der Ballungsreaktion geht in der Weise vor sich, daß zunächst die Sera ½ Stunde lang inaktiviert werden. Zur Untersuchung eines Falles werden in 2 oder 3 gut gereinigte kleine Röhrchen (V i d a l - Röhrchen) von etwa 8 mm innerem Durchmesser je 0,15 ccm und 0,25 ccm, bei 3 Röhrchen noch eines mit 0,2 ccm des inaktivierten Serums gebracht. Am besten empfiehlt es sich, mit für jeden Fall frischen 1 ccm-Pipetten das Serum den Röhrchen beizugeben. In jedes Röhrchen kommen 0,5 ccm des gereiften Antigens aus der Antigeneprouvette, die vorher zweimal gut umgeschwenkt wird. Der Inhalt der Röhrchen wird durch Schütteln gemischt und dieselben unverkorkt in einen Brutschrank von 37° gestellt. Nach 7—9-stündigem Brutschrankaufenthalt kann das erstemal, nach wieder 9—15 Stunden bei Zimmertemperatur endgültig abgelesen werden.

Ablesung des Resultates.

Ist das Antigen nach Vorschrift richtig zubereitet worden, so erhält man einen in der Mitte der Flüssigkeitssäule frei schwebenden ballenförmigen Komplex von weißem bis gelblich weißem Aussehen mit meist dichterem, etwas dunkler gefärbten Kern. Erhält man ein Konglobat mit bröckelndem Aussehen, so ist das Antigen nicht ganz günstig zubereitet worden.

Die Ergebnisse werden durch verschiedene Stärkegrade ausgedrückt:

Ballung auch in der kleinsten Serumdosis nach Brutschrankaufenthalt: Stärkegrad IV (++++).

Ballung nur in der höchsten Serumdosis nach Brutschrank, Ballung in den kleineren Dosen erst nach Zimmeraufenthalt: Stärkegrad III (+++).

Nach Brutschrank keine Ballung, bei Zimmertemperatur in allen Röhrchen deutliche Ballung: Stärkegrad II (++).

Nach Brutschrank in den Röhrchen Wolkenbildung und dann bei Zimmertemperatur Ballung: Zwischengrad zweischen II und III.

Nach Brutschrank keine, nach Zimmertemperatur nur in der höchsten Serumdosis Ballung: Stärkegrad I (+).

Bevor ich zur Besprechung meiner Ergebnisse übergehe, möchte ich einige technische Bemerkungen über die Methode anschließen.

Die Ausführung der M.B.R. verlangt besonders exaktes Arbeiten. Geringe Abweichungen von der Vorschrift können falsche Ergebnisse oder einen Mißerfolg der ganzen Reaktion zur Folge haben. Die Bechergläser und die Eprouvetten, insbesondere die kleinen Eprouvetten (V i d a l - Röhrchen), müssen die vorgeschriebene Größe haben. Von Mißerfolgen bei größeren Röhrchen als 8 mm innerem Durchmesser berichtet M a y s e r, der anfangs Glasröhrchen von 130 mm Länge und 15 mm Durchmesser benützte, wobei sich selten ein schöner Ballungskomplex bei sicher positiven Seren einstellte. Das Antigen darf nicht ausgeflockt, sondern muß gleichmäßig kolloidal sein, daher sind die benützten Gläser für die nächste Reaktion peinlichst zu reinigen, um eine durch Unsauberkeit bedingte Ausflockung zu verhüten. Die Temperatur des Wasserbades von 56°, des Brutschrankes für das Antigen von 56°, des Brutschrankes von

37° muß auf ½ Grad genau eingestellt sein. Die Kochsalzlösung muß richtig zubereitet werden, damit das Antigen gelingt. Zu diesem Zwecke ist destilliertes Wasser notwendig, das in steriler Flasche aufbewahrt nur für die Bereitung des Antigens verwendet werden soll. Eine falsche Antigenbereitung zeigt sich in einem veränderten Ballungsbild, die Komplexe sind nicht gelatinös, sondern körnig oder bröckelig, die Ausfallsbreite ist bei Syphilis dann meist geringer.

Auf einen Punkt möchte ich noch hinweisen. Zweimal hatte ich unmittelbar nacheinander einen totalen Mißerfolg bei meinen Untersuchungen, nachdem die Reaktion bei über 600 untersuchten Seren niemals mißlungen war. Zunächst dachte ich daran, daß mir ein Fehler in der Zubereitung des Antigens unterlaufen wäre; als aber bei einem zweiten Versuch ein paar Tage hernach sich wiederum ein Mißerfolg bei sicher positivem Serum einstellte, — es war in keinem Fall Ballung, sondern nur leichte Flockung eingetreten — untersuchte ich das Reagens. Es fiel mir auf, daß das Ballungsreagens in mehr oder weniger großen Kristallen auskristallisiert war und einen dichten Bodenbelag von Kristallen im Glase gebildet hatte. Das Reagens stand im Winter nicht bei Zimmertemperatur in einem Schrank außerhalb des Arbeitsraumes. Als das Ballungsreagens in die Wärme kam, lösten sich die Kristalle auf und die Versuche gingen mit demselben Reagens ungestört weiter.

In der neuen, erst kürzlich erschienenen Arbeit von Mohrmann und Hajos über ihre Erfahrungen mit der M.B.R. II wird von dem gleichen Mißlingen der ganzen Reaktion berichtet. Nach einer Mitteilung von Prof. Müller an die Autoren könne das Ballungsreagens eine länger dauernde Abkühlung unter 8 bis 10° nicht ertragen.

Ergebnis mit der M.B.R. I.

Der Einfachheit und besseren Uebersicht wegen habe ich mit ++ die Reaktionsausfälle von Stärke III und IV der offiziellen Resultatsbezeichnung, mit einem + die von Stärke I und II bezeichnet (im Sinne der Kopenhagener Vorschriften).

Von 395 Seren, die mit der Wa.R., S.G.R. und M.B.R. untersucht wurden, waren 328 bei allen drei Reaktionen negativ. 42 Seren waren mit allen drei Reaktionen positiv. In 9 Fällen von den mit allen drei Reaktionen positiven 42 Seren wurde die M.B.R. stärker positiv als die Wa.R.

Von den restlichen 25 Seren waren 7 mit S.G.R. noch positiv, mit der Wa.R. sämtliche 25 negativ. Die M.B.R. ergab bei den 25 Seren ein positives Resultat.

Bei den 18 nur mit der M.B.R. positiven Seren lautete die klinische Diagnose:

in 7 Fällen Lues latens,
in 2 „ Tabes,
in 1 „ Lues III,
in 1 „ wurde die M.B.R. auf Provokation bei negativer Wa.R. positiv (Iritis spec.),
in 4 „ lautete die Diagnose:

1) Go. 1922, Lues verneint, kavern. Tbc.
2) Chorioiditis juxta papill. (Tbc.?)
3) Facialislähmung (Rheumatica?)
4) Neuritis optica unbekannt. Aetiologie.

In 3 Fällen konnte ich die Diagnose auch nachträglich trotz schriftlicher Aufforderung an die Aerzte, mir einen kurzen Bescheid zukommen zu lassen, nicht erfahren.

Es ließen sich also 11 Fälle zugegebener oder im klinischen Bild erkennbarer früherer Luesinfektion mit der M.B.R. noch feststellen, wo die Wa.R. zur Diagnose versagte.

Die 4 unsicheren Fälle, die eine positive M.B.R. ergaben, sind nur mit gewissem Vorbedacht kritisch zu verwerten. In zwei Fällen wurde Tbc. angegeben. Daß bei schwerer Tbc. auch die Wa.R. gelegentlich positiv werden kann, ist bekannt. Gibt man den positiven Ausfall der M.B.R. bei dem Fall von cavernöser Tbc. als unspezifisch zu, so ist es in den drei übrigen Fällen zum mindesten zweifelhaft, ob nicht doch früher eine Lues vorgelegen hat, zumal die Diagnose nicht mit absoluter Sicherheit diese Möglichkeit ausschließt.

II.

Wenn man der M.B.R. I gewisse Schwierigkeiten, die in der langen Zeitdauer und vor allem in der beträchtlichen Umständlichkeit in der Ausführung der Reaktion bestehen, nachsagt (Mayser) und sie sich deshalb wohl nicht in den Untersuchungslaboratorien einbürgerte, so fallen diese Umstände bei der neuen Methode, der M.B.R. II, weg. Die M.B.R. wurde von Müller durch Ausnutzung gewisser von ihm studierter physikalischer Bedingungen bei der Kochsalzverdünnung des

sogen. „Ballungsreagens" als Untersuchungsmethode weitgehend vereinfacht.

Bevor ich mit meinem Ergebnis aus den Untersuchungen mit der M.B.R. II zu einem Abschluß kam, wurde von Mohrmann und Hajos eine Arbeit veröffentlicht, die wohl als erste von den Erfahrungen mit der M.B.R. II berichtet.

Die Statistik dieser Veröffentlichung zeigt die Ueberlegenheit der M.B.R. in der Reaktionsbreite gegenüber der Wa.R.

Die Zahl der Untersuchung beträgt 407 Fälle von sicherer Lues, dabei war

die Wa.R ++ 248 mal = 69,8%
die M.B.R. II ++ 385 mal = 94,6%

An unspezifischen Fällen hatten sie bei der Untersuchung von 749 Seren mit 3 Reaktionen (Wa.R., M.Tr.R., M.B.R.) bei allen drei Reaktionen 1%. Die unspezifischen Fälle bei der M.B.R. waren mit Ausnahme eines Gonorrhoe-Falles sämtlich Fälle von Ulcus molle. Mohrmann und Hajos berichten, daß Stümpke 1916 auf die Tatsache hingewiesen habe, daß bei unspezifischen Ulcerationen positiv-serologische Schwankungen insbesondere der Wa.R. vorkommen. Weiterhin stellen sie in ihrer Arbeit die große Ueberlegenheit der M.B.R. II gegenüber anderen Methoden bei der Erfassung der Luesfälle, besonders bei Lues latens, fest.

Technik auf Ausführung der Müller'schen Ballungsreaktion M.B.R. II.

Das „Ballungsreagens" der M.B.R. II ist abgesehen von einer kleinen Konzentrationsänderung prinzipiell gleichgeblieben. Nur in der Zubereitung des „Ballungsantigens" unterscheidet sich die M.B.R. II von der M.B.R. I und zwar durch die andere Art, das Ballungsreagens mit Kochsalzlösung zu verdünnen, und durch die geänderte Reifungszeit. Diese beträgt statt 18—24 Stunden im Ofen von 56° nur 12 Minuten bei Zimmertemperatur. Das kolloidale Antigen wird durch eine zweizeitige Verdünnung des Ballungsreagens hergestellt. Die Reifung des Antigens findet zwischen dem ersten und zweiten Verdünnungsvorgang statt.

In eine Eprouvette von 16 mm Durchmesser werden 2 ccm des Ballungsreagens gegeben und mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung (0,9%iges Natr. chlor. „Kahlbaum zur Ana-

lyse") verdünnt. Die Temperatur der Kochsalzlösung soll ungefähr 17° betragen (bei 19—20° schon deutlicher Unterschied). Bei einem gewissen Grad von Alkaleszens ist die Reaktion besonders gleichmäßig. Man gibt also zu je 97 ccm der Kochsalzlösung 3 ccm alkalische Kochsalzlösung (1%iges Natr. Karbonat „wasserfrei Kahlbaum zur Analyse") zu. Nur diese 1%ige Stammlösung ist längere Zeit haltbar. Die Kochsalzlösung zur Vermischung mit dem Ballungsreagens, bestehend aus 97 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 3 ccm alkalischer Kochsalzlösung, muß vor jeder Reaktion frisch bereitet werden.

Man verdünnt das Ballungsreagens mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung in der Weise, daß man mit einer Pipette in der Mitte der Eprouvettenwand ansetzt und die Kochsalzlösung einbläst und sofort die Eprouvette zwecks gleichmäßiger Verteilung der suspendierten Teilchen zweimal kurz seitlich schwingt. Die Mischung muß 10 Minuten lang der Reifung bei Zimmertemperatur ausgesetzt werden. Hierauf erneute Mischung durch zweimaliges mäßig rasches Umkippen der Eprouvette. Nach 2 Minuten, im Ganzen also nach 12 Minuten Reifungszeit, wird mit 25 ccm der 0,9%igen alkalisierten Kochsalzlösung verdünnt. Man gibt die 5 ccm gereiften Antigens in ein trockenes Becherglas (50 mm Durchmesser) und gießt aus einem zweiten Becherglas die vorbereiteten 25 ccm Kochsalzlösung (17°) rasch zu. Das Antigen wird in eine Eprouvette abgefüllt und ist gebrauchsfertig. Es bleibt mehrere Stunden verwendbar.

Zur Ausführung des Versuches selbst werden wie bei M.B.R. I die kleinen Vidal-Röhrchen mit 8 mm innerem Durchmesser benützt. Von dem bei 55° inaktivierten Serum werden in zwei Röhrchen 0,25 und 0,35 ccm gegeben und mit je 0,5 ccm des Antigens versetzt und zur Mischung kurz geschüttelt oder gekippt. Die Röhrchen kommen nunmehr für 15 Min. in ein Wasserbad von 54—55° (die Temperatur darf 56° auf keinen Fall überschreiten). Nach Herausnahme sind die Proben entweder gleichmäßig kolloidal oder zartest geflockt, bei besonders starken Fällen, im ganzen aber selten, schon geballt. Im Laufe einer Stunde entsteht in positiven Fällen das typische Ballungsbild. Schwächer reagierende Fälle zeigen nach einer Stunde Flockung, sie wird dann in der zweiten oder dritten Stunde ebenfalls geballt.

Ablesung des Resultats.

Der Versuch ist nach 3 Stunden endgültig abzulesen. Tritt Ballung schon nach 1 oder 2 Stunden deutlich auf, so ist dies als komplett positiv (++ nach den Kopenhagener Vorschriften) zu bewerten. Als deutlich positiv (+) gelten Resultate, die erst nach 3 Stunden Ballung zeigen. Reaktionen, die nach drei Stunden keine Ballung, sondern nur Flockung zeigen, sind als schwach positiv oder zweifelhaft (+ —) zu bezeichnen. Tritt nun in der größeren Serumdosis (0,35 ccm) nach Beendigung des Versuches Ballung, in der kleineren (0,25 ccm) aber Flockung auf, so ist das Serum mit der größten Wahrscheinlichkeit auch als syphilitisch anzusehen. Es empfiehlt sich jedoch, einen zweiten Versuch zu machen und gleichzeitig die Ergebnisse der Wa.R. und der anderen üblichen Reaktionen, ferner auch die Anamnese zu berücksichtigen. Reicht das Serum für 0,25 ccm und 0,35 ccm zur Reaktion nicht aus, so ist der Versuch nur mit einer Serumdosis (besser mit 0,35 ccm) auch möglich. Zur Verhütung zufälliger technischer Arbeitsfehler sollte für die Regel mit zwei Serumdosen gearbeitet werden.

Bei negativen Fällen verschwinden die gelegentlich auftretenden feinsten Präzipitate bald nach der Entnahme aus dem Wasserbad, so daß das Serumantigengemisch gleichmäßig kolloidal aussieht. Nehmen jedoch ausnahmsweise die Präzipitate besonders in der höheren Serumdosis zu, so sind sie leicht von den für Syphilis charakteristischen Flocken (Vorstufe der Ballung) zu unterscheiden. Die Präzipitate haben keine Bedeutung für die serologische Syphilisdiagnose, sie haben ein „bröckliges" Aussehen.

Liquoruntersuchung mit der M.B.R.

Mit dem Antigen kann nicht nur Serum, sondern auch Liquor untersucht werden. Da mir nur in 5 Fällen Liquor zur Verfügung stand, kann ich bei der geringen Anzahl der Fälle kein Urteil über die Verwendbarkeit der Reaktion zur Liquoruntersuchung abgeben.

Reichel empfiehlt nach 500 Liquoruntersuchungen die M.B.R. als wertvolle Unterstützungsmethode der Wa.R. in der Liquordiagnostik.

Die Durchführung des Liquorversuches unterscheidet sich nur wenig von der des Serumversuches. 0,6 ccm halbstündig inaktivierten Liquors werden mit 0,3 ccm Antigen gemischt. Statt

15 Min. Wasserbad, wie der Serumversuch verlangt, wird der Liquorversuch nur 10 Minuten ins Wasserbad von 56° gegeben, hierauf Zimmertemperatur. Die nach längstens 3 Stunden deutlich ballenden Reaktionen bezeichnet man als komplett positiv (++). Reaktionen, die noch nicht geballt sind, aber deutliche größere Flocken aufweisen, als einfach positiv (+), ebenso auch Fälle, die zwar nach 3 Stunden noch negativ, am nächsten Tag aber einwandfrei geballt sind. Tritt keine Ballung am ersten und zweiten Tag ein und treten am zweiten Tag nur größere, lockere Flocken auf, so wird die Reaktion als (+ —) bezeichnet. Die Ausführung der Reaktion genügt mit einem Röhrchen.

Ergebnis mit der M.B.R. II.

Die M.B.R. II ist technisch leicht und in kurzer Zeit auszuführen. Zur Untersuchung von ungefähr 25 Seren benötigte ich von Beginn des Versuches bis zur Herausnahme desselben aus dem Wasserbad etwa 40—45 Minuten.

716 Seren wurden von mir nach der vereinfachten Methode untersucht. 599 Seren waren mit allen 3 Reaktionen (W.R., S.G.R., M.B.R.) negativ, 84 Seren mit allen 3 Reaktionen übereinstimmend positiv. Von den 84 Seren ergab die M.B.R. in 35 Fällen ein stärker positives Resultat als die Wa.R. und S.G.R.

33 Seren zeigten negativen Ausfall der Wa.R., dagegen positiven Ausfall der M.B.R. In 10 Fällen von den 33 Seren war allerdings die S.G.R. noch positiv (+ bezw. + —).

Die 23 allein mit der M.B.R. positiven Seren stammten von Personen, bei denen folgende Diagnose gestellt wurde:

in 3	Fällen	Lues II unter Salvarsanbehandlung
in 2	„	Lues III
in 8	„	Lues latens
in 2	„	Lues in spez. Behandlung nach 4 bezw. 6 Kurven
in 2	„	Iritis specifica
in 1	„	Keratitis parenchymatosa (auf Provokation mit Neosalvarsan hin wurde die Wa.R. später ebenfalls positiv)
in 1	„	lag keine sichere Unterlage für Lues vor
in 4	„	war eine Diagnose nicht zu bekommen.

Wenn man die 4 Fälle mit unbekannter Diagnose ausschließt, so hat die M.B.R. nur in einem Fall ein unspezifisches Resultat ergeben. 18 Fälle, bei denen eine Lues irgendwie zur

Zeit oder früher bestanden hat, wurden somit von der M.B.R. noch erfaßt, wo die Wa.R. ein negatives Resultat ergab.

Versuchen wir, das Gesamtergebnis der 716 untersuchten Seren bei allen 3 Reaktionen in Prozenten auszudrücken, so ergibt sich folgende Aufstellung:

Wa.R.		S.G.R.	
in 38 Fällen	++ = 5,3%	in 38 Fällen	++ = 5,3%
„ 46 „	+ = 6,4%	„ 56 „	+ = 7,8%
„ 632 „	negativ = 88,3%	„ 622 „	negativ = 86,9%

M.B.R.

in 79 Fällen	++ = 11,0%
„ 33 „	+ = 4,3%
„ 604 „	negativ = 84,7%

Die 4 Fälle mit unbekannter Diagnose und den einen unspezifischen Fall habe ich bei der prozentualen Berechnung der M.B.R. der Einfachheit halber unter die negativen Fälle der M.B.R. gerechnet, um ein einheitliches Bild neben den beiden anderen Reaktionen in der Aufstellung zu erhalten.

Diese Aufstellung läßt eine größere Empfindlichkeit und Reaktionsbreite der M.B.R. gegenüber der Wa.R. und S.G.R. erkennen. Ob in den Fällen, bei denen die M.B.R. positiv wurde und als solche besonders Fälle von Lues latens erfaßt hat, eine Therapie weiterhin notwendig oder zweckmäßig am Platze ist, möge dahingestellt bleiben.

Interessant wäre es, nachzuweisen, inwieweit die Wa.R. im Blute negativ, aber im Liquor positiv mit einem positiven Ausfall der M.B.R. im Blute übereinstimmt. Es ist natürlich Sache des Klinikers, vor allem des Dermatologen, solche Untersuchungen auszuführen, da einem serologischen Institut ohne Klinik die genauen Unterlagen und insbesondere die Patienten selbst fehlen. Vielleicht würden die Untersuchungen ergeben, daß in vielen Fällen eine Lumbalpunktion sich erübrigen ließe, wenn die M.B.R. im Blute noch ein positives Resultat zeigt, wo die Wa.R. schon längst im Blute negativ und nur im Liquor positiv ist.

Zusammenfassung.

Die M.B.R. I mag wohl in der Technik und Ausführung der Reaktion etwas unbequem und zeitraubend erscheinen und ist vielleicht in vielbeschäftigten Untersuchungslaboratorien neben den übrigen Reaktionen undurchführbar, dies kann aber

von der vereinfachten Reaktion, der M.B.R. II, nicht gesagt werden. Diese ist technisch leicht und rasch durchzuführen und gestattet schon nach 3 Stunden eine endgültige, gute und objektive Ablesbarkeit der Resultate.

Die guten Ergebnisse der M.B.R. kann ich auf Grund meiner Untersuchungen bestätigen. Die M.B.R. besitzt gegenüber den übrigen Reaktionen eine größere Empfindlichkeit und eine größere Reaktionsbreite in der Erfassung von Fällen alter abgeheilter Lues und metaluetischer Erkrankungen.

Eine absolute Spezifität weist die M.B.R. ebenso wie die anderen Luesreaktionen anscheinend nicht auf, doch steht sie der der Wa.R. und S.G.R. nicht nach.

Die Vorteile der M.B.R. lassen die Reaktion neben den anderen Reaktionen für die serologische Luesdiagnose geeignet erscheinen.

Zum Schlusse meiner Ausführungen erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kurt Wolf für die Ueberlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen und Herrn Priv.Doz. Dr. Walter Saleck für sein freundliches Interesse und seine Unterstützung bei der Arbeit ergebenst zu danken.

Literaturverzeichnis.

1. Abadjieff: Med. Klinik. 1927 S. 1936.
2. Bruck: Serodiagnose der Syphilis.
3. Franz, Ilse: Deutsche med. Wochenschr. 1927. Nr. 25 S. 1047.
4. Funk: Med. Klinik, 1928, Nr. 12.
5. Mayser: Klin. Wochenschr. 1928 Nr. 17, S. 792/94.
6. Mohrmann und Hajos: Münchn. med. Wochenschr. 1930, Nr. 31 S. 1317/20.
7. Müller, R.: Zentralbl. f. Bakt. Beiheft zu Bd. 104. 1927.
8. Müller, R.: Deutsche med. Wochensch. 1928 Nr. 25.
9. Müller, R.: Deutsche med. Wochenschr. 1929 Nr. 39 S. 1624/25.
10. Müller, R.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.Krankh. 1929, Bd. 31, S. 440.
11. Pöhlmann: Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.Krankh. Bd. 19, S. 355.
12. Reichel: Zentralbl. f. Bakt. 1930, 116. Bd. S. 341/47.
13. Reichel: Zentralbl. f. Bakt. 1930, 116. Bd. S. 347/49.
14. Tataru und Conradi: Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 18, S. 871.

Lebenslauf.

Als Sohn des stellvertretenden Amtsrichters August Bühler und seiner Ehefrau Julie Johanna geb. Waidelich, wurde ich, Fritz Bühler, am 20. April 1906 in Calw geboren. Ich besuchte das Humanistische Gymnasium in Ravensburg bis zur Obertertia und hernach bis zur Ablegung der Reifeprüfung im Frühjahr 1925 das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart.

4 Semester studierte ich in Heidelberg und legte dort die medizinische Vorprüfung ab. Nach weiteren Studien in Tübingen, München, Kiel und wiederum Tübingen bestand ich im S.S. 1930 das medizinische Staatsexamen daselbst.